DOL - Dor On Line

ISSN: 2446-6670

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

Edição de janeiro de 2021
Ano 21 - Número 246

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 6, n. 7 Dezembro/Janeiro de 2020/21) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 246

Chamada da Edição

Leitores do boletim Dor On Line, esta edição traz para um interessante editorial sobre métodos de alívio da dor durante o parto. Além disso, nossa seção de alertas traz noticias sobre o sofrimento de mulheres com distúrbios dolorosos na vida sexual, o alívio da dor em prematuros, uma vacina para a febre chikungunya, um novo método para mensurar a dor e duas novas propostas terapêuticas para a osteoartrite, novos avanços no entendimento da tolerância a morfina, preditores de dor na sala de recuperação após cirurgias, a ameaça do COVID-19 para pessoas com dor crônica e novos avanços na dor oncológica refratária! Venha ler e saber mais sobre o estudo da dor com a gente!

Editorial do mês:

Métodos não farmacológicos que ajudam a aliviar a dor durante o trabalho de parto

Cássia Vargas Lordelo e Daisy Oliveira Costa *

A dor do parto faz parte do processo fisiológico para o nascimento de uma criança e é considerada pela maioria das mulheres como a experiência mais dolorosa de suas vidas. A percepção desta dor é variável, uma vez que pode ser afetada por fatores culturais, sociais, ambientais e / ou psicológicos. Isto explica a razão pela qual algumas mulheres lidam bem com a dor do parto sem qualquer intervenção, enquanto outras requerem métodos farmacológicos e não farmacológicos para o seu alívio.

Até o final do século XIX, as mulheres pariam com o auxílio de parteiras, em seu próprio domicílio, em meio a um ambiente acolhedor e de maneira mais natural. A partir do século XX, a gestação e o nascimento tornaram-se eventos hospitalares com altas taxas de intervenções. A administração de analgésicos/ anestésicos, com o intuito de reduzir a dor, acaba por prolongar o trabalho de parto,

causando sofrimento fetal e aumento da necessidade de cesárias. Os principais efeitos colaterais maternos devido a administração desses fármacos são náuseas, vômitos e, mais raramente, depressão respiratória. Analgésicos podem provocar ainda depressão respiratória neonatal e pontuações mais baixas nos testes neurocomportamentais do recém-nascido. Essas complicações acabam por dificultar a interação entre mãe e filho no período puerperal, além de comprometerem o início da amamentação.

A fim de reduzir a medicalização, intervenções e cesarianas desnecessárias e estimular uma abordagem mais humanizada, o Ministério da Saúde criou em 2001 diretrizes e cartilhas de orientação ao parto humanizado, nas quais recomenda a utilização dos métodos não farmacológicos para auxiliar no alívio da dor, e reduzir estresse e ansiedade da mulher durante o trabalho de parto. Algumas dessas técnicas recomendadas, no entanto, dependem de equipamentos e profissional especializado, o que gera impactos financeiros as instituições, dificultando as suas indicações, principalmente nas instituições públicas. Por outro lado, técnicas de dança terapia e musicoterapia, por exemplo, já são as mais utilizadas tanto no âmbito SUS como no serviço médico privado devido aos bons resultados e a ausência de custo.

Os métodos não farmacológicos de analgesia associados ao relaxamento e massagem são projetados para induzir a calma e distrair, aliviando a dor em mulheres em trabalho de parto. O banho de imersão em água aquecida (37 a 39°C) representa uma tecnologia natural não invasiva e de baixo custo, sem riscos fetais e que produz melhora significativa da circulação sanguínea materna. Seu efeito vasodilatador reduz a tensão muscular e a liberação de hormônios adrenérgicos, promovendo conforto materno. Além disso, estimula a liberação de endorfinas, reduzindo a ansiedade e

a dor. Já a massagem lombossacral tem seu efeito analgésico obtido pelo relaxamento dos músculos massageados, trazendo ainda sensação de bem-estar geral e tranquilidade resultante da ação da ocitocina, liberada no corpo em resposta ao toque.

O exercício com a bola suíça é bem aceito pelas parturientes com benefício importante na redução da intensidade da dor no momento da dilatação. A associação entre a posição sentada e os movimentos empregados facilita tanto a descida do feto, como contribui na diminuição da dor na região lombar, queixa frequente no momento do parto. Em contrapartida, os exercícios respiratórios têm efeito importante na redução das dores iniciais do trabalho de parto, reduzindo os níveis de tensão e garantindo um melhor relaxamento. Estudos indicam que ambos os exercícios têm seus efeitos de analgesia potencializados quando utilizados em combinação com outras técnicas não farmacológicas.

Dançar ajuda física e emocionalmente no trabalho de parto. Essa técnica lúdica provoca relaxamento da gestante, com efeitos positivos no controle da dor, além do que a movimentação corporal contribui para o encaixe do bebê e para a dilatação, reduzindo o tempo do trabalho de parto e, portanto, o tempo de dor. Sozinha ou combinada com a dança, a musicoterapia também tem sido uma aliada no controle da dor do parto. Essa intervenção não farmacológica pode reduzir a dor e a ansiedade, ao mesmo tempo em que oferece apoio psicológico para aliviar o estresse e promover um maior senso de controle nas mulheres durante o trabalho de parto.

Ademais, podem ser utilizados para analgesia durante o parto, métodos que estimulam a liberação de opioides endógenos e, portanto, inibem a transmissão dos impulsos dolorosos. Dentre esses, incluem-se a estimulação elétrica

transcutânea (TENS), acupuntura e acupressão. TENS é uma corrente de baixa frequência geralmente aplicada na região lombar, com intensidade modulada individualmente. A acupuntura é um método de baixo custo, seguro e sem efeitos colaterais, que utiliza a agulha para promover estímulos sob a pele, em pontos estratégicos chamados acupontos. Induz efeitos analgésicos de 30 a 60 minutos após aplicação, contribuindo para diminuir a dor no período de dilatação do trabalho de parto. Já a acupressão consiste na aplicação de pressão nos acupontos. Os estudos mostram que o ponto SP6, referente ao útero, quando estimulado tanto por agulha quanto por pressão manual, promove aumento do fluxo de sangue para o útero, melhorando a nutrição e aliviando a dor. Esses métodos também são utilizados em conjunto, como TENS associado à acupuntura, e induzem efeitos ainda mais expressivos na redução da dor.

Portanto, inúmeros métodos não farmacológicos podem contribuir para reduzir a dor e a ansiedade durante o parto, e cada mulher, de acordo com suas próprias afinidades, pode escolher o mais adequado. Os métodos não farmacológicos de analgesia no parto, podem contribuir para que haja parturientes menos ansiosas e mais cooperativas, reduzindo as intervenções invasivas e medicalização desnecessárias. Recentemente, as mídias sociais e famosos têm contribuído para a popularização desse tema, como a cantora Ivete Sangalo que postou seu vídeo dançando na maternidade horas antes do parto, e projetos como “dança na maternidade”, do Hospital de Recife. A divulgação de informações sobre essa temática é importante para a conscientização e reconhecimento de que a mulher é a principal protagonista do processo de parto, e suas opções vão além das abordagens tradicionais com medicamentos.

Referências:

1. Akin B, Saydam BK. The effect of labor dance on perceived labor pain, birth satisfaction, and neonatal outcomes. Explore (NY). 2020;16(5):310-317. doi:10.1016/j.explore.2020.05.017.
2. Báez-Suárez, A, Martín-Castillo, E, García-Andújar, J. et al. Evaluation of different doses of transcutaneous nerve stimulation for pain relief during labour: a randomized controlled trial. Trials. 2018, 652.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticos de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher/ Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Mulher. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes nacionais de assistência ao parto normal: versão resumida [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.
5. Brown A, Johnston R. Maternal experience of musculoskeletal pain during pregnancy and birth outcomes: significance of lower back and pelvic pain. Midwifery. 2013; 29 (12):1346–51.
6. Delgado A, Maia T, Melo RS, Lemos A. Birth ball use for women in labor: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Clin Pract. 2019;35:92-101. doi:10.1016/j.ctcp.2019.01.015.
7. Lowe NK. The nature of labor pain. Am J Obstet Gynecol. 2006; 186:16–24.
8. Levett KM, Smith CA, Dahlen HG, Bensoussan A. Acupuncture and acupressure for pain management in

labour and birth: a critical narrative review of current systematic review evidence. Complement Ther Med. 2014 Jun; 22(3):523-40. doi: 10.1016/j.ctim.2014.03.011.

9. McCaffrey T, Cheung PS, Barry M, Punch P, Dore L. The role and outcomes of music listening for women in childbirth: An integrative review. Midwifery. 2020;83:102627. doi:10.1016/j.midw.2020.102627.
10. Pereira, A. C. C., Costa, A. L. M. L., Costa, A. B., Geber, B., Alkmim, B. F., Camarano, G. C. V., Glória, R. R. da, Nogueira, T. M., Ripari, V. A., & Lopes, A. G. Métodos não farmacológicos para alívio da dor durante o trabalho de parto: revisão sistemática. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2020; 12(10), e4448. doi.org/10.25248/reas.e4448.2020.
11. Unalmis Erdogan S, Yanikkerem E, Goker A. Effects of low back massage on perceived birth pain and satisfaction. Complement Ther Clin Pract. 2017;28:169-175. doi:10.1016/j.ctcp.2017.05.016.
12. Yuksel H, Cayir Y, Kosan Z, Tastan K. Effectiveness of breathing exercises during the second stage of labor on labor pain and duration: a randomized controlled trial. J Integr Med. 2017 Nov;15(6):456-461. doi: 10.1016/S2095-4964(17)60368-6. PMID: 29103415.

* Alunas de Doutorado - UFBA

1. Estudo compara a eficácia da fisioterapia multimodal ao uso da lidocaína tópica em mulheres com vestibulodinia provocada

A fisioterapia também é eficaz para reduzir a dor e o sofrimento sexual

A vestibulodinia provocada caracteriza-se por dor na região da entrada (vestíbulo) da vagina, vermelhidão e atrofia do tecido. É considerado o subtipo mais comum de dor vulvar crônica, sendo causada normalmente por pressão na região do vestíbulo ou na tentativa de penetração vaginal. Esta condição é prevalente, debilitante e causa grande sofrimento psicológico entre as mulheres, assim como perturbações em todos os aspectos da função sexual e da qualidade de vida.

Embora seja uma condição dolorosa frequente, permanece mal compreendida e mal diagnosticada pelos profissionais de saúde e isso implica em tratamentos ineficazes. A lidocaína tópica é o tratamento de primeira linha utilizado. Pesquisadores canadenses realizaram um estudo buscando

estabelecer a eficácia da fisioterapia multimodal, que representa um conjunto de intervenções fisioterapêuticas, em comparação com a lidocaína tópica. Para isto, foram selecionadas 212 mulheres entre 18 e 45 anos, que nunca tiveram filhos, com diagnóstico de vestibulodinia provocada. Elas foram distribuídas aleatoriamente em 2 grupos para receber os tratamentos por 10 semanas.

O protocolo fisioterapêutico foi composto por: programa educacional envolvendo gerenciamento de dor, fisiopatologia muscular e funcionamento sexual; exercícios para os músculos do assoalho pélvico com registro da intensidade de contração (biofeedback); terapia manual e dilatação; programa de exercícios em casa com contrações do assoalho pélvico e alongamento com dilatador. Já o tratamento com lidocaína foi realizado com a aplicação tópica da pomada a 5%, à noite. Como resultado, a fisioterapia multimodal demonstrou ser mais eficaz na redução da dor em comparação com a lidocaína tópica noturna no pós-tratamento. Também ocorreram melhores efeitos na função sexual, angústia sexual, satisfação e impressão de mudança das participantes. Estes benefícios foram mantidos após seis meses de acompanhamento.

Portanto, o estudo demonstrou que a fisioterapia multimodal é eficaz para reduzir a dor e o sofrimento sexual, assim como para melhorar a função sexual das mulheres com vestibulodinia provocada e fornece evidências para recomendar fisioterapia como o tratamento de primeira linha.

Daisy Oliveira Costa

Referência: Morin M, Dumoulin C, Bergeron S, et al. Multimodal physical therapy versus topical lidocaine for provoked vestibulodynia: a prospective, multicenter, randomized trial [published online ahead of print, 2020 Aug 18]. Am J Obstet Gynecol. 2020;S0002-9378(20)30866-8. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.038

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

2. O canto materno promove alívio da dor em bebês prematuros submetidos a exames oftalmológicos

Musicoterapia pode auxiliar no controle não farmacológico da dor desde o berço

A retinopatia da prematuridade é a principal causa de cegueira em crianças. Nos bebês prematuros, os vasos sanguíneos da retina não estão completamente formados, o que pode comprometer sua visão em longo prazo. Nesses casos, os olhos do bebê precisam ser examinados com frequência para garantir o desenvolvimento correto. Porém, o exame oftalmológico é muito desconfortável e estressante para o bebê, que sente dor após o procedimento. Além do colírio anestésico, intervenções não farmacológicas ajudam a reduzir o desconforto. Uma alternativa é a musicoterapia, eficaz no controle de alguns tipos de dor. Considerando que o canto materno é culturalmente empregado para confortar o bebê, um grupo de pesquisadores dos Estados Unidos investigou se bebês prematuros expostos ao canto materno sentiam menos dor após o exame oftalmológico.

Nesse estudo, participaram 97 bebês nascidos prematuramente e suas respectivas mães. Cada mãe recebeu orientação de um profissional de musicoterapia para gravar uma canção de ninar. O som da voz materna foi combinado com o som das batidas do coração da mãe em uma gravação de cinco minutos com a ajuda de um software. Após o exame oftalmológico, um grupo de bebês foi exposto à gravação, enquanto outro grupo recebeu os cuidados de rotina (sacarose, ambiente escuro, cobertor e colo). O nível de dor dos bebês foi quantificado utilizando-se a Escala Perfil de Dor do Prematuro, que avalia expressões faciais, frequência cardíaca e saturação de oxigênio.

A pesquisa demonstrou que o canto materno foi tão eficaz quanto os cuidados de rotina em reduzir a dor e o desconforto dos bebês. Nos casos em que o exame durou um tempo mais longo do que o normal, os bebês sentiram mais dor. Curiosamente, após exames mais demorados, o canto materno reduziu mais a dor do que os cuidados tradicionais. Esse estudo reforça a importância da exposição à voz

materna para o bem-estar do bebê e o potencial da musicoterapia no controle não farmacológico da dor.

Pedro Santana Sales Lauria

Referência: Corrigan MJ, Keeler JR, Miller HD, Ben Khallouq BA, Fowler SB. Music therapy and retinopathy of prematurity screening: using recorded maternal singing and heartbeat for post exam recovery [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. J Perinatol. 2020;10.1038/s41372-020-0719-9. doi:10.1038/s41372-020-0719-9.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

3. Candidato a vacina contra a febre chikungunya - ensaio clínico de fase 1

Uma vacina no combate a dor da chikungunya

A dor musculoesquelética e com características neuropáticas (dor em queimação e/ou latejante, fisgada ou sensação de choque, agulhadas, frio ou formigamento) representam as mais marcante queixas clínicas da infecção por vírus chikungunya (CHIKV). Essa artralgia crônica, que na maioria dos casos é intensa e incapacitante, acomete cerca de 60% dos pacientes, podendo durar de meses a anos, tendo impacto direto na qualidade de vida e constituindo um problema de saúde pública em longo prazo.

Na ausência de tratamento eficaz disponível, a imunização ativa da população tem sido apontada como importante medida profilática. Estudo recente avaliou a segurança e a imunogenicidade do VLA1553, candidata a vacina do CHIKV. Ainda em fase 1, a vacina de vírus atenuado vivo proposta visa prevenir a doença causada pela infecção pelo CHIKV em populações que vivem em regiões endêmicas, bem como servir como medida profilática para viajantes em áreas de risco. A partir do estudo clínico experimental, três doses de vacina VLA1553 foram administradas, por injeção intramuscular, em voluntários sadios. Resultados preliminares indicaram ausência de eventos adversos de interesse especial e nenhum evento adverso grave relacionado à vacina. A produção de anticorpos neutralizantes ocorreu 14 dias após a vacinação, com persistência até 12 meses após uma única aplicação, independente da dose.

Portanto, baseado nas evidências que apoiam o avanço desse candidato à vacina, o Instituto Butantan fechou parceria com a empresa farmacêutica responsável pelo desenvolvimento da VLA1553, que deverá transferir tecnologia para fabricar e comercializar a vacina em solo brasileiro, respondendo à necessidade médica urgente de uma imunização profilática para CHIKV protegendo assim milhares de pessoas das sequelas dolororas!

Para saber mais sobre a fisiopatologia da febre chikungunya acesse:
http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial232.pdf

Cássia Vargas Lordêlo

Referência: Wressnigg N, Hochreiter R, Zoihsl O, et al. Single-shot live-attenuated chikungunya vaccine in healthy adults: a phase 1, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1193-1203. doi:10.1016/S1473-3099(20)30238-3.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

4. Índice gráfico de dor - nova ferramenta digital validada para mapear e mensurar a dor

Nova ferramenta gratuita, disponível na Web, para quantificar a dor de forma mais fácil e rápida

Diversas metodologias estão disponíveis para quantificar a distribuição, a qualidade e a intensidade da sensação dolorosa, como manequins corporais, questionários e escalas de dor. Essas ferramentas auxiliam no diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com condições dolorosas, além de serem relevantes na pesquisa clínica. Entretanto, a falta de padronização no uso das metodologias disponíveis é um problema que se reflete, por exemplo, na grande variação sobre dados de prevalência da dor. Buscando padronizar a mensuração da dor de forma global, pesquisadores europeus criaram um método digital denominado Índice Gráfico da Dor (GRIP) e avaliaram seu potencial de aplicação.

Nesse estudo de validação, o GRIP foi autoaplicado por mais de 21 mil participantes de uma pesquisa populacional, com idades entre 40 e 99 anos. O teste contém dois segmentos: um mapa corporal, em que o indivíduo localiza os pontos de dor, e um questionário que aborda as características dessa dor. O mapa possui camadas corporais primária e

secundária, incluindo mais de 160 sítios, o que permite maior precisão na localização e distribuição dos pontos de dor. Ademais, o GRIP utiliza mapas de calor que relacionam a intensidade da dor com um espectro de cores, facilitando a visualização de camadas onde a dor é mais intensa. Mais de 96% dos participantes do estudo completaram o GRIP em poucos minutos, gerando informações sobre a intensidade e localização da dor.

É importante ressaltar que o GRIP ainda está em fase de aperfeiçoamento, porém sua versão atual foi disponibilizada gratuitamente para que pesquisadores e clínicos interessados tenham acesso. A ferramenta, quando devidamente validada, poderá ser útil como um instrumento de alto rendimento na pesquisa e adjuvante no diagnóstico e tratamento de condições dolorosas.

Giulia Magno Rocha de Oliveira e Eduardo Lima Wândega

Referência: Steingrímsdóttir ÓA, Engdahl B, Hansson P, Stubhaug A, Nielsen CS. The Graphical Index of Pain: a new web-based method for high-throughput screening of pain. Pain. 2020;161(10):2255-2262. doi:10.1097/j.pain.0000000000001899

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

5. Tratamento combinado para a osteoartrite de joelho

Ácido hialurônico e plasma rico em plaquetas: juntos são mais fortes no controle osteoartrite

A osteoartrite de joelho é a principal causa de dor e disfunção das articulações, especialmente na população idosa, e sua incidência vem aumentando com o passar dos anos. Analgésicos e anti-inflamatórios são utilizados como tratamentos paliativos, e quando o paciente é refratário a estes tratamentos, são utilizadas injeções de ácido hialurônico, que garantem o alívio da dor apenas em curto prazo, sendo necessárias repetidas injeções. Outro tratamento cujo uso vem sendo discutido é a administração de plasma rico em plaquetas (PRP), que é um concentrado de plaquetas obtido do plasma do próprio paciente. Este concentrado possui diversos fatores de crescimento e um grande potencial para promover a regeneração de células da articulação.

Muitas pesquisas já compararam a eficácia destes dois tratamentos, mas poucos estudos avaliaram a sua utilização combinada. Desta forma, pesquisadores chineses avaliaram se a administração do ácido hialurônico combinado com o PRP induz efeito superior ao obtido com esses tratamentos separados. Para isso, pacientes ambulatoriais foram

recrutados e separados em três grupos: um deles recebeu injeções de ácido hialurônico, outro recebeu PRP e o terceiro, ácido hialurônico combinado com PRP. Cada paciente recebeu três injeções, com um intervalo de quinze dias entre elas. Eles foram avaliados antes das injeções e acompanhados por até dois anos após os tratamentos.

Com relação à dor e função dos pacientes, os pesquisadores perceberam que o grupo tratado com ácido hialurônico apresentou melhora apenas no primeiro mês após as injeções; o grupo tratado com PRP melhorou entre o 6º e o 12º mês; e o grupo que recebeu o tratamento combinado relatou melhora desde o primeiro mês até 2 anos após as injeções. O tratamento combinado também promoveu uma melhoria da inflamação e do espessamento da cartilagem de forma mais eficaz e duradoura em comparação com o tratamento isolado com plasma rico em plaquetas, além de diminuir os efeitos adversos relacionados às injeções de PRP. Os pesquisadores sugeriram que o tratamento combinado foi superior, pois com a combinação o ácido hialurônico ajuda o PRP a ficar mais tempo em contato com a articulação, de forma a modular e prolongar seus efeitos.

O tratamento combinado potencializou os efeitos dos tratamentos isolados e mitigou suas limitações, como efeitos adversos e a necessidade de repetição das injeções, representando boa alternativa para controle da dor e outros sinais e sintomas relacionados à osteoartrite. Embora o uso médico de plasma rico em plaquetas ainda não seja regulado no Brasil, esse estudo pode ajudar a embasar cientificamente protocolos que incluam o PRP como uma alternativa terapêutica para uso futuro no país.

Luiza Carolina França Opretzka

Referência: Xu Z, He Z, Shu L, Li X, Ma M, Ye C. Intra-articular platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid injection for knee osteoarthritis is superior to PRP or HA alone in inhibiting inflammation and improving pain and function. Arthroscopy. 2020 Oct 19:S0749-8063(20)30843-4. doi: 10.1016/j.arthro.2020.10.013. Epub ahead of print. PMID: 33091549.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

6. Potencial terapêutico da metformina na osteoartrite

Hipoglicemiante que reduz a dor e previne degeneração da cartilagem na osteoartrite

A osteoartrite (OA) é caracterizada por degeneração da cartilagem articular e dor nas articulações. A metformina, um fármaco amplamente indicado no tratamento do Diabetes melitus tipo 2, tem sido postulada com potencial terapêutico na OA por promover ativação da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK). Estudos indicam que esta proteína, uma vez ativada, promove biogênese e melhora a função mitocondrial em condrócitos com OA, além de diminuir a intensidade da dor crônica.

Visando comprovar o efeito da metformina na progressão da osteoartrite e dor associada, um grupo de pesquisadores da China e Estados Unidos avaliaram seu efeito em camundongos com osteoartrite induzida, além de investigar se este efeito seria mediado pela ativação da AMPK. A partir da utilização de testes de hiperalgesia mecânica e assimetria de suporte de peso, que mediram o efeito sobre a dor, e da microscopia eletrônica de varredura que avaliou a estrutura da superfície da cartilagem, observou-se que a metformina administrada por via intragástrica ou intra-articular, reduziu o comportamento relacionado à dor e a degradação da cartilagem articular, quando comparados aos grupos controles. Experimentos in vitro corroboraram o papel da AMPK nos efeitos da metformina. Em culturas de condrócitos, o catabolismo induzido pela citocina pró-inflamatória IL-1β foi reduzido pela metformina. O tratamento da cultura com o hipoglicemiante aumentou a expressão de pAMPKα, indicando a ativação de AMPK, sendo esse efeito revertido pelo inibidor da AMPK, dorsomorfina.

Portanto, este estudo sugere o potencial da metformina para efeitos preventivos de degeneração de cartilagem e alívio da dor na osteoartrite, possivelmente por meio da ativação da AMPK, com perspectivas promissoras para tratamento dessa condição.

Cássia Vargas Lordêlo

Referências: Li H, Ding X, Terkeltaub R, et al. Exploration of metformin as novel therapy for osteoarthritis: preventing cartilage degeneration and reducing pain behavior. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):34. Published 2020 Feb 22. doi:10.1186/s13075-020-2129-y.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

7. O efeito de tolerância à morfina está ligado ao receptor de esfingosina-1-P

Estudo propõe possível terapia adjuvante para aumentar eficácia de opioides

O principal fator que limita a utilização de opioides na clínica está em seus efeitos adversos, como a indução de tolerância. Por isso, seu uso crônico acaba sendo restringido, já que o tratamento vai perdendo a eficácia e é necessário aumentar a dose constantemente.

O uso a longo-prazo da morfina induz um processo de hiperalgesia e tolerância antinociceptiva. Vários estudos tem buscado entender como o processo acontece, e recentemente, evidências vêm surgindo a respeito do papel do metabolismo do esfingolipídio sobre o efeito de tolerância à morfina, principalmente relacionado à esfingosina-1-fosfato (S1P).

A S1P é um sinalizador extracelular que atua em receptores com diferentes localizações no organismo. Um deles é o seu subtipo 1 (S1PR1), que está presente no sistema vascular e imune. Ele tem um papel na imunomodulação, sendo explorado em tratamentos como o da esclerose múltipla

(EM) através da utilização do fingolimode, um antagonista competitivo de S1PR1. No Brasil, o medicamento já é utilizado e está presente no SUS para o tratamento da EM não respondente às medicações de primeira escolha.

Um estudo experimental com roedores mostrou que para os animais tratados simultaneamente com a morfina e os antagonistas S1PR1, a hiperalgesia e a tolerância antinociceptiva – efeitos característicos da exposição prolongada ao opioide – foram reduzidos significativamente. Semelhantemente, em modelos de dor neuropática, o mesmo tratamento reduziu a alodinia mecânica.

O efeito pode ser explicado devido a atenuação da neuroinflamação que o bloqueio dos S1PR1 pode causar. Isso foi evidenciado pela diminuição de marcadores biológicos de atividade da micróglia e dos astrócitos, e também, a diminuição de citocinas pró-inflamatórias e aumento da IL-10 (efeito anti-inflamatório).

Assim, os achados nos mostram não apenas o papel dos S1PR1 para a tolerância à morfina, mas também uma possível estratégia de tratamento adjuvante, com o fingolimode, o que pode melhorar a eficácia dos opioides utilizados a longo-prazo.

Mateus Souza Neiva

Referência: Doyle TM, Janes K, Chen Z, et al. Activation of sphingosine-1-phosphate receptor subtype 1 in the central

nervous system contributes to morphine-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance in rodents [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. Pain. 2020;10.1097/j.pain.0000000000001888. doi:10.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

8. Preditores da dor na sala de recuperação pós-anestésica

Quais fatores interferem na ocorrência da dor no período pós-operatório?

Após realizar um procedimento cirúrgico, o paciente sai fragilizado da sala operatória, e então, este deve receber uma série de cuidados durante o período pós-operatório, principalmente, para evitar possíveis complicações que podem aparecer nesta fase. Dentre essas, a dor é uma das mais relatadas por pacientes na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA).

Visto que a dor é recorrente na SRPA, e se não controlada, pode desencadear mudanças fisiológicas prejudiciais ao paciente, elevar a taxa de morbimortalidade no período pós-operatório, e até tornar-se crônica e desta forma reduzir a qualidade de vida do indivíduo, a equipe responsável pelo cuidado deste paciente deve estar capacitada para monitorar e controlar esta complicação. Desta forma, reconhecer os fatores preditores para ocorrência da dor no período pós-operatório imediato, a fim de identificar um possível grupo de risco, torna-se uma ferramenta importante para os profissionais de saúde.

Dentre as variáveis analisadas, foi identificada como fator preditivo para dor na sala de recuperação pós-anestésica, a anestesia geral. Assim, indivíduos que passam pela a anestesia geral possuem 9,5 vezes mais chance de apresentarem dor.

Em suma, o estudo auxilia no estabelecimento de protocolos de assistência a pacientes na sala de recuperação pós-anestésica para o controle eficaz da dor, levando em consideração o aspecto preditivo à dor pós-operatória.

Kamila Gonçalves Tortorelli

Referência: Dias, TLF, Costa, APM, Anjos, CM, Andrade, JMLeon, Funez, MI. (2020). General anesthesia is predictive for occurrence of postoperative pain. BrJP, 3(2), 113-117. Epub June 03, 2020.https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200024

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

9. As ameaças sociais do COVID-19 para pessoas com dor crônica

Você sabe a relação entre isolamento social e dor crônica?

A COVID-19 trouxe consigo diversas restrições, como o isolamento social que afetaram o modo como as pessoas se conectam, seu modo de vida e seu bem-estar. Aqueles que convivem com dor crônica já enfrentam ameaças as suas necessidades sociais como pertencimento e independência. Assim sendo, o presente estudo visa analisar como essas ameaças sociais recaem sobre os indivíduos que possuem dor crônica.

Manter conexões sociais auxilia na redução do estresse, aumenta o bem-estar e reduz a sensibilidade à dor. A ascensão da COVID-19 reverteu este quadro, haja vista que

uma das principais medidas para conter a disseminação do vírus é justamente o isolamento social, que é um dos aspectos mais angustiantes de se viver com a dor crônica. Esta situação levará ao aumento da prevalência de solidão principalmente para aqueles que não possuem recursos de se manter conectado por meios tecnológicos, e mesmo assim, estar fisicamente isolado já auxilia na exacerbação da dor.

Outro fator a ser considerado é a proximidade forçada com outros indivíduos, como os familiares. Estes podem demonstrar comportamentos protetores exacerbados para com os portadores de dor crônica ou mesmo insensíveis diante da dor experimentada pelo outro. Isso pode levar o paciente a desenvolver sentimento de culpa por se sentir um fardo.

O confinamento também pode gerar a ocorrência de conflitos interpessoais que desencadeiam a dor. Vale lembrar que o abuso doméstico aumentou durante a pandemia e este também é fator crucial para o aumento dos níveis de dor.

É possível observar as mudanças no sistema de saúde para lidar com o impacto promovido pela pandemia, dando prioridade ao tratamento de sintomas associados à COVID-19 em detrimento de outros tratamentos individuais como a dor crônica, diminuindo assim a busca por ajuda e aumentando o sofrimento dos pacientes com dor. Por outro lado, há o aumento da jornada de trabalho experimentado por profissionais de saúde que sobrecarregados tendem a dar preferência ao manejo farmacológico da dor, principalmente com opioides, fomentando assim um problema já existente.

A COVID-19 evidenciou também a disparidade socioeconômica, haja vista que os grupos marginalizados desenvolveram maior taxa de dor crônica já que possuem acesso limitado aos recursos de saúde utilizados durante a pandemia, ampliando assim a desigualdade em dor. Até mesmo o advento da telessaúde que se mostra benéfico ao possibilitar a prestação de serviço em saúde à distância e também na redução do isolamento, não é acessível àqueles que possuem recursos e alfabetização digital limitada.

Assim, é possível observar que a pandemia destacou as ameaças sociais já existentes para pacientes com dor crônica. Para evitar a exacerbação da dor, faz-se necessária a avaliação e prevenção dessas ameaças, além de entender que a pandemia não é apenas um desafio, mas uma oportunidade para desenvolver outras formas no controle da dor e no apoio social para aqueles que sofrem com a dor crônica.

Giovanna França Alves

Referência: Kai Karos, Joanna L. McParland, Samantha Bunzli, Hemakumar Devan, Adam Hirsh, Flavia P. Kapos, Edmund Keogh, David Moore, Lincoln M. Tracy, and Claire E. Ashton-James. The social threats of COVID-19 for people with chronic pain. Pain. 2020 Oct; 161(10): 2229–2235.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

10. Eficácia da hidromorfona intratecal para o tratamento da dor oncológica refratária

Veja as vantagens da hidromorfona sobre o tratamento padrão

Os pacientes com câncer apresentam risco aumentado de tolerância à opioides e consequentemente, estão mais propensos à apresentar dor refratária. Um exemplo disso é a alta incidência de dor irruptiva, isto é, uma dor severa de curto prazo que ocorre mesmo quando a dor persistente é controlada por analgésicos. Assim, realizou-se um estudo clínico randomizado para avaliar a eficácia analgésica e a segurança da administração intratecal de morfina e hidromorfona em pacientes com dor oncológica refratária.

Trata-se de um estudo chinês envolvendo 233 pacientes provenientes de 12 centros de tratamento da dor. Todos os participantes receberam a implantação de um cateter intratecal conectado à uma bomba de infusão, fato que permitiria a administração de morfina ou hidromorfona. A taxa de infusão foi baseada no consumo antes do procedimento e o controle da dor irruptiva, foi feito a partir da infusão em bolus de 1/10 da dose diária da infusão contínua.

Durante o acompanhamento de 3 meses, foi avaliado: (1) a intensidade da dor segundo a escala visual analógica; (2) a

ocorrência de episódios diários de dor irruptiva; (3) a dose de opioide intratecal; (4) a infusão em bolus para controle da dor irruptiva; (5) a presença de transtornos depressivos e de ansiedade. A partir disso, inferiu-se que a taxa de sucesso clínico no alívio da dor foi maior que 50% após o implante da bomba de infusão intratecal.

Os resultados mostraram que os dois grupos tiveram redução na incidência dos episódios de dor irruptiva. Entretanto, cabe ressaltar que a taxa de infusão em bolus, bem como a dose de opioide intratecal, diminuiu no grupo que recebeu a hidromorfona. Esse resultado foi distinto ao grupo que recebeu a morfina, visto que este medicamento gerou uma tolerância crescente e houve o aumento destes dois parâmetros. Assim, conclui-se que a administração de hidromorfona intratecal proporcionou eficácia analgésica na dor refratária, além de ser menos propensa ao desenvolvimento da tolerância em uma aplicação de longo prazo.

Mariana Lôbo Moreira

Referência: Ma K, Jin Y, Wang L, et al. Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain: a multicenter, randomized, single-blind, controlled noninferiority trial. Pain. 2020;161(11):2502-2510.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Colaborador Sênior

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores de Conteúdo

- **Cristiane Flora Villarreal**

- Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

- Principal área de interesse: dor e analgesia, terapia celular

- E-mail: cfv@ufba.br

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Associada na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo e Doutor em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

- Principal área de interesse: estudo molecular da dor e da inflamação

- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Amanda Paula Mendonça da Costa
- Anne Caroline Nunes Carmo
- Aryanne Faustino Albernaz
- Daniel Souza Lemos
- Giovanna França Alves
- Giulia Moreira Dias
- Ivanete de Freitas Lisboa
- Júlia Eduarda Batista de Almeida
- Kamila Gonçalves Tortorelli
- Ketley Paiva Cabral
- Laura Borges Lopes Garcia Leal
- Luíza Beatriz Carvalho Cunha
- Maria Cecília Euclides de Oliveira
- Mariana Lôbo Moreira
- Mateus Souza Neiva
- Paula Muniz Machado

- Rafael do Couto Campos de Jesus

- **Equipe da Universidade Federal da Bahia**

- Alyne Almeida de Lima
- Daniela Caputo Dorta
- Diego Francisco de Agnelo Silva
- Eduardo Lima Wândega
- Gessica Sabrina Assis
- Giulia Magno Rocha Oliveira
- Jamile de Souza Moraes
- Letícia Santos Almeida
- Luíza França Opretzka
- Pedro Santana Lauria
- Renan Fernandes do Espírito Santo

- **Equipe do Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP**

- Arthur Alves Coelho
- Bruna Felippe Ferreira
- Camilla Rizzo Nappi
- Larissa Fernanda Matias Werworn

- Larissa Menegassi
- Laura Colete Cunha
- Yurie Sato
- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.